

Medicina personalizada: um novo paradigma da P&D farmacêutica?

Thiago Leone Mitidieri
Renata de Pinho Gomes
Vitor Paiva Pimentel
João Paulo Pieroni*

Resumo

Doze anos depois da conclusão do Projeto Genoma, que permitiu o sequenciamento do ácido desoxirribonucleico (DNA) humano, a chamada medicina personalizada começa a ser uma alternativa real para o diagnóstico e tratamento de doenças complexas, particularmente no campo da oncologia. Baseada nos conhecimentos de genômica, bioinformática e biomarcadores, a nova abordagem vem permitindo que os novos medicamentos sejam mais precisos e eficazes, além de alterar o processo de pesquisa e desenvolvimento (P&D) de novos produtos. Ao mesmo tempo, por serem de alto custo, esses novos tratamentos representam um desafio para a incorporação nos sistemas de saúde. O objetivo deste trabalho é discutir a abrangência e o impacto desse paradigma emergente sobre as formas de organização da indústria farmacêutica internacional, especialmente em relação a seu tradicional modelo de P&D.

* Respectivamente, economista, engenheira, economista e gerente setorial do Departamento de Produtos para a Saúde da Área Industrial do BNDES. Os autores agradecem os comentários críticos a Pedro Palmeira e o apoio de pesquisa a Felipe França Santos Oliveira.

Introdução

Ao longo do século XX, a indústria farmacêutica foi responsável pelo lançamento de diversos medicamentos inovadores que tiveram grande impacto no progresso da saúde humana. O modelo de P&D adotado, baseado na busca de um medicamento que pudesse atender ao maior número de pacientes de determinada doença, foi considerado bem-sucedido.

No entanto, desde o início dos anos 2000, o modelo de P&D vem sendo debatido: enquanto os investimentos em inovação cresciam, a quantidade de lançamentos de novas moléculas diminuiu, caracterizando um movimento de queda da produtividade da P&D farmacêutica. Além disso, os medicamentos presentes no mercado não estavam conseguindo atender de forma efetiva às doenças crônico-degenerativas de incidência crescente sobre a população, particularmente nas áreas da oncologia e da neurologia.

A conclusão do Projeto Genoma em 2003, um dos maiores esforços conjuntos de pesquisa já realizado, possibilitou o sequenciamento do gene humano, o que auxiliou nas pesquisas e práticas em diversos campos da saúde. Com o avanço de outras tecnologias – como a bioinformática e os biomarcadores – e a associação com as informações fisiológicas dos pacientes, passa a ser possível a compreensão da doença em nível molecular, aumentando a efetividade do diagnóstico e do tratamento de doenças crônico-degenerativas, especialmente do câncer.

Os impactos mais visíveis desses avanços na P&D farmacêutica parecem estar principalmente no desenvolvimento de um diagnóstico molecular associado ao medicamento, que testa ou direciona o tratamento a um subgrupo de população com uma mutação genética específica. Tal mudança implica maior assertividade da pesquisa, mas em um mercado potencialmente menor, o que eleva os preços de determinados medicamentos.

Nesse contexto, a eventual incorporação tecnológica desses produtos na assistência à saúde, pública ou privada, requer uma avaliação criteriosa de seu custo-efetividade. O avanço do envelhecimento da população e a maior incidência de doenças crônicas nos países ricos e pobres inserem a possível adoção da medicina personalizada no âmbito das discussões internacionais sobre a sustentabilidade dos sistemas de saúde.

No Brasil, a indústria farmacêutica nacional beneficiou-se significativamente do crescimento do mercado interno na última década, sustentado principalmente pela ascensão dos medicamentos genéricos. No entanto, um cenário mais acirrado de concorrência nesse segmento pôs em dúvida a

viabilidade de estratégias de empresas baseadas exclusivamente em genéricos (GOMES *et al.*, 2014).

Trabalhos recentes publicados no *BNDES Setorial* buscam apontar e discutir alternativas de diferenciação competitiva da indústria brasileira a curto e médio prazo. São exemplos desses esforços: a possibilidade de construção de uma indústria de biotecnologia no país (REIS; LANDIM; PIERONI, 2011); a criação de oportunidades em direção à inovação incremental e à pesquisa de novos medicamentos com base na biodiversidade brasileira (PIMENTEL *et al.*, 2015); uma possível verticalização para a produção de princípios ativos em nichos tecnológicos (MITIDIERI *et al.*, 2015); e a internacionalização para acesso a novos mercados e competências tecnológicas (PIMENTEL *et al.*, 2014). Embora o tema deste trabalho esteja ainda distante das estratégias das empresas e instituições brasileiras, sua justificativa se insere no mesmo contexto, com uma visão a longo prazo.

O objetivo deste artigo é, portanto, apresentar e discutir o paradigma emergente da medicina personalizada sobre diversos aspectos da saúde, particularmente acerca de seu impacto sobre o modelo de negócio da indústria farmacêutica e as novas formas de P&D de medicamentos em âmbito internacional. A partir da compreensão dessa tendência no desenvolvimento de novos medicamentos, pretende-se discutir, como agenda de pesquisa futura, os desafios e as oportunidades para a inserção brasileira nessa abordagem emergente de saúde.

Para a realização deste trabalho, além da utilização de revisão bibliográfica, a equipe do BNDES também entrevistou empresas farmacêuticas nacionais e multinacionais, empresas de diagnóstico, hospitais e especialistas que refletem sobre o tema.

O artigo é composto por esta “Introdução” e mais quatro seções. A seção “A evolução do paradigma de saúde e a P&D farmacêutica” apresenta os conceitos e os avanços que levam ao paradigma da medicina personalizada, em contraposição ao modelo usual de organização da indústria farmacêutica, além de uma discussão sobre a adoção desse paradigma sobre os sistemas de saúde. A seção “As principais tecnologias da medicina personalizada” discorre sobre a base técnica e científica que suporta a medicina personalizada. Na seção “Desdobramentos para a indústria farmacêutica”, discutem-se o estágio atual da P&D farmacêutica, os principais resultados obtidos dos medicamentos com base no novo paradigma e os impactos para o modelo de negócio da indústria. Nas “Considerações finais”, retomam-se os aspectos abordados no artigo e aponta-se para uma agenda de pesquisa no Brasil.

A evolução do paradigma de saúde e a P&D farmacêutica

No contexto das grandes conquistas do conhecimento humano, o progresso científico no campo da medicina e da saúde nos últimos cem anos é notável. A descoberta e o desenvolvimento de antibióticos, vacinas e medicamentos contribuíram para uma revolução sociodemográfica, com redução das taxas de mortalidade, elevação da expectativa de vida e aumento do bem-estar da população.

Os resultados obtidos em relação a novos produtos estão vinculados ao paradigma médico vigente. O estado da arte na medicina é fruto do progresso de diversas ciências correlatas, como a biologia, a química e a farmacologia. Assim, a medicina progride concomitantemente às ciências que a suportam, cujo progresso, por sua vez, é refletido nos modelos de negócio da indústria farmacêutica.

O paradigma médico atual se caracteriza pelo foco no tratamento da doença após o aparecimento dos sintomas, com métodos de diagnóstico e tratamento baseados em médias populacionais (estatística). O desenvolvimento de novas drogas se baseia em modelo “tamanho único” (*one size fits all*), e a decisão quanto ao tratamento fica circunscrita às alternativas providas exclusivamente pelo médico (HOOD, 2011).

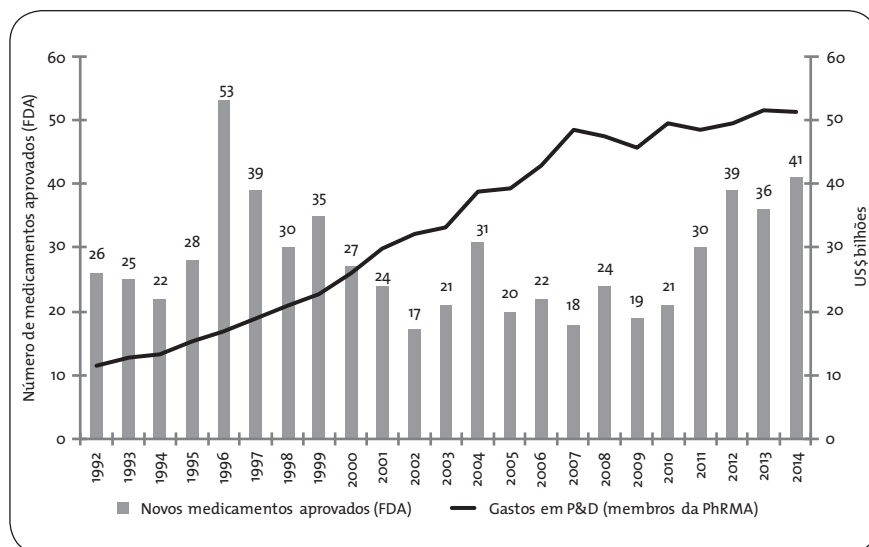
Em torno dessas características, a indústria farmacêutica alcançou um padrão de P&D de novos medicamentos bem-sucedido durante a segunda metade do século XX, particularmente depois da Segunda Guerra Mundial. Com um vasto campo de doenças sem tratamento, o modelo de inovação praticado pela indústria buscava encontrar um medicamento que pudesse atender ao maior número de pacientes com aquela doença (modelo tamanho único), geralmente baseado em pequenas moléculas de síntese química. Com o atendimento a um grande número de pacientes, muitos produtos ultrapassavam a marca de US\$ 1 bilhão em vendas, ficando conhecidos como medicamentos *blockbusters*.

Com a disseminação das técnicas de DNA recombinante nos anos 1980, a biotecnologia moderna despontou como uma nova trajetória tecnológica capaz de lidar com algumas das doenças pouco atendidas pelo conhecimento da síntese química. Embora tenha provocado uma revolução na ciência e no mercado, os primeiros produtos da era biotecnológica também foram desenvolvidos com base no modelo tamanho único, como a insulina e o hormônio do crescimento.

Sob essa abordagem, então, a indústria farmacêutica se tornou um dos setores de maior faturamento e lucratividade, ao inserir no mercado um número considerável e constante de novos medicamentos. A média de lançamento de novas entidades químicas registradas nesse período (1950-2000) no Food and Drug Administration (FDA), órgão regulador americano, foi de trinta moléculas ao ano (BARREIRO; FRAGA, 2015).

Essa situação favorável teve um revés entre os anos de 2000 e 2010, quando se passou a observar um relativo declínio na produtividade da P&D (Gráfico 1), em que o número de novas moléculas registradas por ano era inferior à média histórica da indústria farmacêutica (BARREIRO; FRAGA, 2015). A redução da produtividade da P&D foi caracterizada pelo contínuo aumento dos gastos em pesquisa sem o concomitante resultado em novos produtos registrados. Tal fato alerta para o esgotamento do modelo de inovação vigente, o que contribui também para a redução de novos medicamentos aprovados e para o aumento das exigências regulatórias.

Gráfico 1 | Gastos em P&D e número de medicamentos aprovados – Estados Unidos, 1992-2014



Fonte: Elaboração própria, com base em Burril & Company (2011) e Evaluate Pharma (2014).

Nota: Food and Drug Administration (FDA), órgão regulador dos Estados Unidos; Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhRMA), associação representante das maiores empresas farmacêuticas e de biotecnologia dos Estados Unidos.

A dificuldade de encontrar tratamentos mais eficazes por meio desse paradigma é relevante sobretudo nos campos da oncologia e da neurologia, que ainda não dispõem de medicamentos com resposta expressiva dos pacientes. Conforme a Tabela 1, a taxa de eficácia do tratamento de diferentes classes terapêuticas varia entre 80%, no uso de analgésicos, e 25%, no uso de oncológicos. Além disso, estima-se que ocorram cerca de 2,2 milhões de casos de reações adversas ao uso de medicamentos todos os anos nos Estados Unidos e cerca de cem mil mortes por ano (FDA, 2013).

Tabela 1 | Taxa de eficácia dos tratamentos, doenças selecionadas

Tipo de doença	Taxa de eficácia (%)
Dor (analgésicos)	80
Depressão	62
Asma	60
Arritmia cardíaca	60
Diabetes	57
Enxaqueca	52
Artrite	50
Osteoporose	48
Alzheimer	30
Câncer	25

Fonte: FDA (2013).

A Tabela 1 indica, ainda, que as taxas mais baixas de eficácia dos tratamentos estão relacionadas a doenças crônico-degenerativas complexas, que representam um grande desafio terapêutico. Essas doenças têm se tornado cada vez mais representativas na epidemiologia de diversos países tanto desenvolvidos quanto em desenvolvimento, representando um desafio para os sistemas públicos e privados de saúde em todo o mundo. O aumento da expectativa de vida e a disseminação de hábitos de vida não saudáveis são os principais fatores que levam ao desenvolvimento dessas enfermidades (GOODWIN; STAMBOLIC, 2014).

É nesse conjunto de doenças que uma nova abordagem – que busca desenvolver medicamentos específicos para o perfil genético de um grupo da população – vem apresentando relativo sucesso. Conhecida como medicina personalizada, essa abordagem explica, em parte, a reversão na trajetória do Gráfico 1 e o crescimento de registros de novos medicamentos no FDA a

partir de 2010, alcançando o melhor resultado do período em 2014 (41 novos compostos aprovados para comercialização). Nesse ano, os medicamentos baseados na medicina personalizada responderam por 20% dos produtos aprovados, ou nove novas moléculas (PMC, 2015).

O paradigma da medicina personalizada

O conceito de medicina personalizada não é novo. É rotina médica observar que pacientes com sintomas semelhantes podem ter doenças diferentes, com causas distintas. Da mesma forma, o mesmo tratamento pode ter boa resposta em determinados pacientes com uma enfermidade, mas não em outros que, aparentemente, têm a mesma doença. A base da medicina personalizada reside no reconhecimento de que diferentes grupos de indivíduos têm características genômicas específicas e que os tratamentos devem considerar tais diferenças.

Não há consenso na literatura quanto à definição de medicina personalizada. Alguns exemplos seriam:

- i. utilização de novos métodos de análise molecular para melhorar o controle da doença ou a predisposição para a doença por parte de um paciente;
- ii. fornecimento do “tratamento certo, na dose certa, para o paciente certo, na hora certa”;
- iii. customização do tratamento médico para as características individuais de cada paciente; e
- iv. forma de medicina que utiliza informações sobre genes, proteínas e ambiente de cada pessoa com o objetivo de prevenir, diagnosticar e tratar a doença (FDA, 2013).

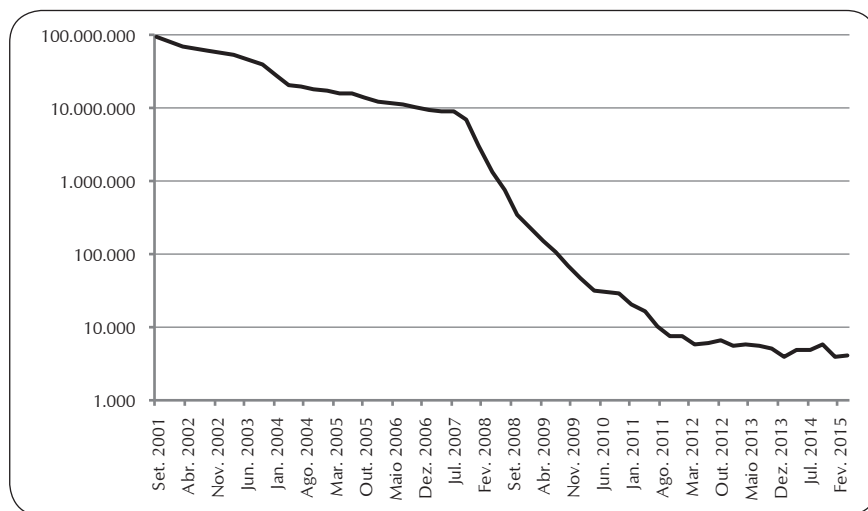
A emergência do paradigma da medicina personalizada em saúde¹ está fundamentada nos recentes avanços nos campos da ciência e da tecnologia, como biologia molecular, imagiologia médica, nanotecnologia, medicina regenerativa e tecnologias da informação e comunicação (SWAN, 2012;

¹ Segundo Kuhn (2010), paradigma significa um conjunto de realizações que se cristalizam em padrões que, por determinando período e de modo mais ou menos explícito, orientam o desenvolvimento das pesquisas na busca de soluções para os problemas por elas suscitados. As crises funcionam como circunstâncias impulsionadoras do processo de criação de um novo paradigma e se caracterizam por resultados insatisfatórios, pelo desacordo e pela intensa discussão de fundamentos.

HOOD, 2011). Em especial no campo da biologia, o sequenciamento do DNA – possível somente por meio de modernos métodos computacionais – abriu oportunidade para o desenvolvimento da biologia molecular e a criação de um novo campo de pesquisa, a genômica (ALBERTS *et al.*, 2007).

O grande marco científico dessa trajetória foi a conclusão do Projeto Genoma Humano, em 2003, que envolveu um esforço global de 13 anos e US\$ 1 bilhão investidos em pesquisa. Desde então, tanto o custo quanto o tempo necessário para o sequenciamento do genoma de um indivíduo reduziram-se drasticamente, conforme mostrado no Gráfico 2. O custo do sequenciamento de um genoma humano completo passou de cerca de US\$ 100 milhões em 2001 para US\$ 2 mil em 2015 (PMC, 2014).

Gráfico 2 | Custo para o sequenciamento de um genoma humano completo (US\$ em escala logarítmica), 2001-2015



Fonte: NIH (2015).

Com o lançamento da segunda geração de equipamentos de sequenciamento em 2008, conhecidos como Next Generation Sequencing (NGS),²

² Frederick Sanger, em 1977, foi pioneiro no sequenciamento do genoma completo do DNA de um bacteriófago, usando o método de “inibição da terminação da cadeia” (*chain-terminating inhibitor*). O método automatizado de Sanger é considerado a “primeira geração” de máquinas sequenciadoras. Os novos sequenciadores fornecem uma plataforma rápida e de baixo custo, superando largamente em eficiência as tecnologias de sequenciamento tradicionais desenvolvidas no fim dos anos 1970. A NGS teve grande impacto na pesquisa científica tanto básica quanto aplicada, especialmente na área biológica. O grande avanço oferecido pela NGS é sua capacidade de produzir e processar um enorme volume de dados de forma cada vez mais rápida, barata e precisa (BARBA; CZOSNEK; HADIDI, 2014).

espera-se que, em um futuro próximo, a redução do custo viabilize a introdução do mapeamento do genoma na rotina médica (PMC, 2014).

No que se refere à prática clínica, no paradigma tamanho único, a decisão do médico sobre que medicação prescrever ocorre com base em uma informação geral sobre o tratamento a ser indicado ao paciente. Se o medicamento não tiver resposta satisfatória em algum tempo (dias ou semanas), ele poderá ser alterado. A abordagem “tentativa-e-erro” pode levar a reações adversas, baixa adesão ao regime de tratamento e insatisfação do paciente (FDA, 2013).

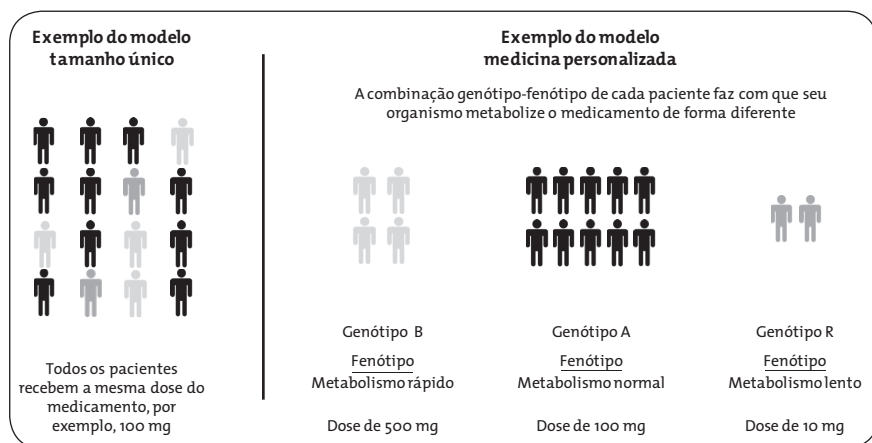
Por sua vez, a medicina personalizada busca considerar as diferenças de genótipo e fenótipo dos indivíduos na tomada de decisão a respeito do tratamento.³ Nesse contexto, a principal contribuição da medicina personalizada é aumentar a eficiência na tomada de decisão clínica ao distinguir antecipadamente os pacientes com maior probabilidade de se beneficiar de um determinado tratamento daqueles com menor chance. Assim, reduzem-se a possibilidade de incorrer em custos desnecessários de tratamento e a ocorrência de efeitos colaterais do medicamento sem obtenção de ganho terapêutico (SWAN, 2012).

A Figura 1 ilustra um exemplo da diferença entre a abordagem tentativa-e-erro do paradigma tamanho único e a da medicina personalizada. De um lado, no paradigma tamanho único, encontram-se pessoas diagnosticadas com a mesma doença e que recebem de forma indistinta o mesmo tratamento; de outro lado, no paradigma personalizado, a dose do medicamento é selecionada com base na análise das características dos pares genótipo-fenótipo de cada grupo de indivíduos, observando-se uma variabilidade existente entre seus metabolismos. Dessa forma, pode-se alcançar maior precisão e eficácia no tratamento (FDA, 2013).

O progresso da medicina personalizada está acarretando o aprofundamento do conhecimento sobre os mecanismos subjacentes da doença em nível molecular, além da estratificação de doenças complexas em seus subtipos distintos para teste, diagnóstico e tratamento com as drogas adequadas, o que eleva o nível de precisão, bem como indica novas abordagens para a descoberta de alvos terapêuticos inéditos (HOOD, 2011).

³ Enquanto o genótipo pode ser definido como o conjunto de genes de um indivíduo que não são modificados, o fenótipo se refere às características morfológicas, fisiológicas ou de comportamento do indivíduo.

Figura 1 | Comparação entre os diferentes paradigmas de medicina



Fonte: Adaptado de FDA (2013).

Impactos nos sistemas de saúde

A eventual incorporação de produtos e serviços da medicina personalizada no âmbito dos sistemas de saúde ainda é controversa. Por um lado, a estratificação em subgrupos de indivíduos e a ampliação de testes de diagnóstico molecular, base da medicina personalizada, podem levar a um aumento imediato dos custos; por outro, é possível que a longo prazo haja ganhos para o sistema, caso de fato se verifique a redução de internações e de utilização de medicamentos desnecessários, contribuindo para melhorar a relação custo-efetividade dessas novas tecnologias.

Essa discussão é especialmente relevante se considerado o período de provação pelo qual passam os diferentes sistemas de saúde. As despesas com saúde atingiram volumes consideráveis, comprometendo significativamente os orçamentos públicos e privados. Com o envelhecimento da população e a maior incidência de doenças crônicas, a tendência é de que os custos de saúde continuem a crescer de forma acelerada.

Quando considerada a assistência à saúde, o debate em torno da medicina personalizada geralmente inclui uma abordagem mais abrangente. Chamado de medicina P4 (*P4 medicine*), esse conceito adiciona as dimensões preventiva, preditiva e participativa à personalização, buscando um novo modelo de organização dos sistemas de saúde (HOOD, 2011).

Em contraposição ao modelo atual, que visa combater a doença após a manifestação de seus sintomas perceptíveis, o principal objetivo da medicina P4 é quantificar o estado de saúde de cada indivíduo. O foco no estado saudável do paciente alerta para a possibilidade de desenvolvimento da enfermidade antes de os primeiros sintomas se manifestarem. A informação eleva a capacidade preventiva e preditiva do sistema, antecipando o momento de tomada de decisão sobre o tratamento adequado (KAYE *et al.*, 2012).

Outro aspecto dessa abordagem está na tendência de o paciente adquirir mais controle e responsabilidade sobre seu estado de saúde, principalmente pelo maior acesso a informações disponíveis. Assim, ele passa a participar mais da tomada de decisões a respeito de seu tratamento. Além disso, as formas e possibilidades da medicina participativa estão intimamente ligadas às novas tecnologias digitais (KAYE *et al.*, 2012).

Do ponto de vista prático, a incorporação de uma abordagem mais personalizada nos sistemas de saúde está vinculada à migração das informações médicas para uma base eletrônica. A digitalização de toda a informação clínica e outras características do paciente – como tipo sanguíneo, histórico familiar, prescrições, resultados de exames de imagem e, mais recentemente, o perfil genômico – representa uma questão-chave para aumentar a eficiência do sistema. Embora incipiente, já existe grande discussão em torno da privacidade e uso dessas informações por médicos, empresas, pacientes e cientistas.

Um dos maiores sistemas públicos de saúde do mundo, o sistema inglês, tem discutido e implementado políticas em direção à medicina personalizada. No fim de 2014, o National Health System (NHS) lançou um plano de ação – Personalized Health and Care 2020 – com o objetivo de reformar o atual sistema por meio da implantação de novas tecnologias, incluindo as dimensões de prevenção, precisão e participação e o suporte das tecnologias de informação (NATIONAL INFORMATION BOARD; DEPARTMENT OF HEALTH, 2014).

Dois de seus principais objetivos a serem atingidos até 2020 são acesso *on-line* às informações médicas, em base digital, a todos os indivíduos cobertos pelo sistema de saúde e a organização das informações genômicas e fenotípicas destinadas a alimentar o processo de inovação e desenvolvimento industrial. Nesse plano também há outros objetivos voltados para a melhoria da eficiência e para o treinamento de profissionais destinados a novas funções.

As principais tecnologias da medicina personalizada

As técnicas relacionadas à medicina personalizada contribuem para tornar mais eficiente o processo de P&D, seja pela redução do tempo de desenvolvimento de um produto, seja pelo aumento de sua taxa de sucesso (FERRARA, 2007). Essa abordagem pressupõe a integração de diversas áreas do conhecimento, como a bioquímica, a genética, a fisiologia e a computação. No entanto, pode-se afirmar que a P&D de produtos personalizados se baseia, principalmente, em três pilares de conhecimentos multidisciplinares e altamente relacionados, que serão explorados em mais detalhes adiante: genômica, bioinformática e biomarcadores.

Genômica

A genômica é a ciência que estuda os genomas – coleção completa de genes que compõem o DNA de um organismo – e suas funções, bem como as interações entre eles e deles com os ambientes interno e externo. Isso inclui o estudo de padrões no sequenciamento de DNA e ácido ribonucleico (RNA)⁴ e de mutações genéticas, hereditárias ou somáticas (adquiridas durante a vida).

O Projeto Genoma Humano identificou que o número de genes que contêm informações de codificação de proteínas varia entre 25 mil e 35 mil, sendo a estrutura genética 99,9% idêntica em todos os seres humanos. São as diferenças nos 0,1% restantes que influenciam as diversas formas de ocorrência e desenvolvimento de doenças.

No entanto, com a finalização do projeto em 2003, os geneticistas concluíram que, isoladamente, o mapeamento genético e a identificação de genes (genômica estrutural) não explicariam a maior parte dos mecanismos biológicos, frustrando a expectativa inicial de desvendar de forma definitiva as causas das doenças e suas formas de prevenção. De posse de um grande conjunto de sequências genéticas depositadas, o desafio passou a ser, então, encontrar correlações entre a estrutura e a função de cada gene (genômica funcional), o que deu início à chamada “era pós-genômica” (PIRES, 2008; CISN, 2015a).

⁴ DNA e RNA são macromoléculas celulares, formadas por meio da união de compostos químicos chamados de nucleotídeos. O DNA carrega a maior parte das instruções genéticas usadas no desenvolvimento e no funcionamento de todos os organismos vivos conhecidos e de alguns vírus, sendo também responsável pela geração do RNA. O RNA, por sua vez, é o responsável pela síntese de proteínas da célula (SÓ BIOLOGIA, 2015).

Nesse contexto, com base em conhecimentos da genômica estrutural, foram promovidas e aperfeiçoadas técnicas que permitiram o avanço da pesquisa relacionada à genômica funcional, que passaram a integrar as chamadas ciências “ômicas” – entre as principais estão a transcriptômica, a proteômica e a metabolômica. Essas novas abordagens têm como objetivo compreender as mudanças no funcionamento do genoma em diferentes estágios do desenvolvimento e sob diferentes condições ambientais, proporcionando um melhor entendimento da mecânica da biologia molecular.

A transcriptômica é a ciência que estuda o conjunto de transcrições celulares (moléculas de RNA) que os genes expressam em determinado momento (transcriptoma), sob certas condições (PIRES, 2008). Embora cada célula receba parte das transcrições maternas quando é formada pela divisão celular, o perfil do transcriptoma também pode variar em função do estado fisiológico, de estímulos físicos, químicos, biológicos ou de doenças.

Para o avanço no diagnóstico de determinada doença, no entanto, também é preciso compreender como as proteínas são expressas. A proteômica é a ciência que busca caracterizar e entender o conjunto completo de proteínas que constituem o produto da expressão dos genes de determinado organismo (proteoma) e em que condições esses produtos são sintetizados em certos tecidos. As proteínas são o composto mais abundante da matéria viva e se organizam em redes funcionais, responsáveis por disseminar funções específicas no organismo. Dentro de uma rede de interações fisiológicas, as proteínas atuam como os nós, estando fortemente associadas a propriedades biológicas distintas.

Assim, enquanto a análise do genoma permite avaliar a susceptibilidade de desenvolver determinada condição, a análise do proteoma pode levar ao diagnóstico do que está ocorrendo com o indivíduo em tempo real. No entanto, enquanto o genoma é relativamente estável em um mesmo indivíduo, o proteoma é extremamente dinâmico, variando de célula a célula, de minuto a minuto, o que torna sua caracterização e análise bastante complexas (CISN, 2015b).

A metabolômica, por sua vez, é um campo relativamente novo e consiste no estudo sistemático das respostas do metabolismo humano a processos celulares específicos induzidos pelo uso de medicamentos, por mudanças ambientais ou pela própria doença. Por esse motivo, funciona como uma “impressão digital” química do organismo. A análise das respostas

metabólicas ocorre com base no conhecimento do conjunto completo de metabólitos (hormônios, açúcares, sais, aminoácidos e nucleotídeos, por exemplo) que podem ser encontrados no corpo humano (metaboloma). Seu aspecto mais relevante, por ser o produto final tanto da configuração genética de um organismo quanto da soma de todas as variáveis a que este está exposto, é ser capaz de fornecer uma imagem instantânea da fisiologia celular (CISN, 2015c).

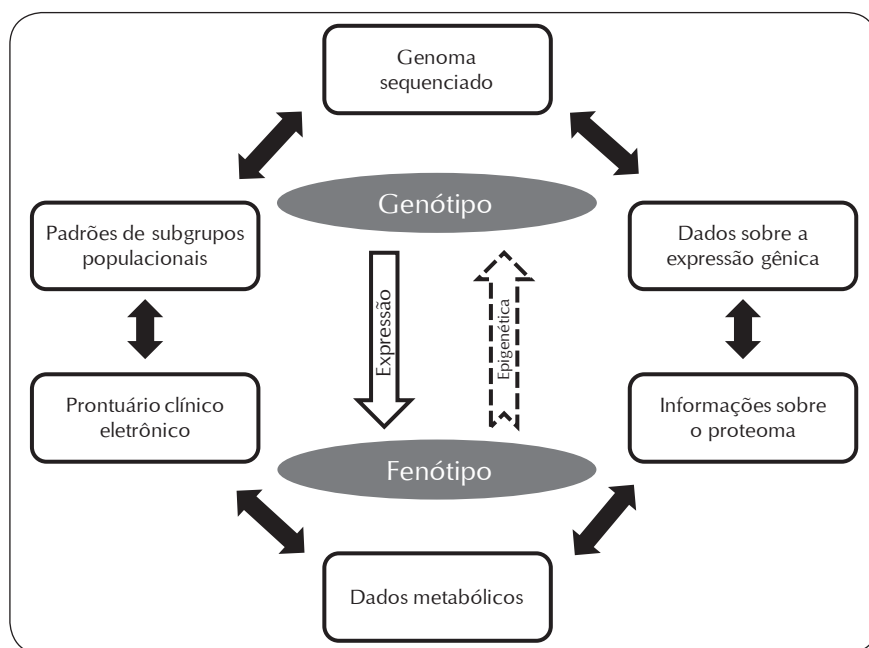
No que se refere à genômica funcional, devem ser consideradas, ainda, as alterações reversíveis e herdáveis no genoma, que não modificam a sequência do DNA, mas que podem tornar diferente a resposta dos indivíduos a determinadas condições ambientais. Essa área do conhecimento é objeto de estudo da epigenética. Fatores como dieta ou estresse, por exemplo, podem ativar ou silenciar a atividade de determinados genes, que se relacionam à variação do fenótipo dos indivíduos. Embora possam ser revertidas, essas alterações podem ser transmitidas à geração seguinte e desempenham um importante papel no processo de diferenciação celular, permitindo que as células mantenham características diferentes, apesar de conterem o mesmo material genético (SALVATO, 2008; LEARN GENETICS, 2015; CISN, 2015a).

Quanto à P&D de novos medicamentos, um conhecimento fundamental que se desdobra das ciências ômicas é a farmacogenômica, ramo da farmacologia clínica que estuda a variabilidade de respostas a determinados medicamentos em função de variações genéticas na população (COSTA, 2010). Para isso, associa conhecimentos da estrutura genética e dos mecanismos de ação dos medicamentos para prever as doses que possam ser mais eficazes e seguras para determinado indivíduo ou grupo. O advento da farmacogenômica vem possibilitando uma mudança no modelo de P&D farmacêutica, ao permitir o desenvolvimento de novos medicamentos associados a *kits* diagnósticos específicos (FERRARA, 2007), conforme será abordado adiante.

A grande quantidade de dados gerados por meio da evolução das ciências ômicas e de seus desdobramentos gerou críticas ao estudo detalhado e isolado de cada gene, enzima ou processo metabólico. Em contraposição à chamada abordagem reducionista, a abordagem conhecida como biologia de sistemas (Figura 2) tem o objetivo de integrar em larga escala as informações sobre genótipo e fenótipo disponíveis, de forma a possibilitar intervenções em nível preventivo e terapêutico (OUTEIRO, 2006).

Essa abordagem utiliza equipamentos de elevada capacidade (*high-throughput*) e métodos de bioinformática avançados para consolidar, tratar e sistematizar as diversas informações complexas de genética estrutural e funcional geradas (PELKONEN, 2012; KOUSKOUUMVEKAKI *et al.*, 2013). As informações das diferentes ômicas associadas a um conjunto de dados do fenótipo de pacientes – disponíveis por meio de um prontuário eletrônico – permitem a identificação de subgrupos populacionais, condição necessária para diagnóstico, prevenção e terapia por meio de medicina personalizada.

Figura 2 | Abordagem de biologia de sistemas



Fonte: Elaboração própria, com base em Kouskoumvekaki *et al.* (2013).

Bioinformática

O progresso em torno das tecnologias ômicas não seria possível sem o avanço da bioinformática, disciplina científica que engloba conhecimentos sobre biologia, bem como aquisição, armazenamento, processamento e análise de dados biológicos experimentais por meio da computação, sejam qualitativos ou quantitativos (FASSLER; COOPER, 2011).

Inicialmente, a bioinformática teve como principal aplicação facilitar o manuseio dos dados gerados pelo Projeto Genoma Humano, além de viabilizar e dar suporte a outras estratégias experimentais no campo da biologia molecular (CISN, 2015a).

Depois desse período, muitas informações foram disponibilizadas em bancos de dados de sequências gênicas, proteínas, perfis metabólicos, entre outros, cujo valor ainda não pode sequer ser estimado. Com a explosão na quantidade de dados a serem armazenados e processados a partir da era pós-genômica, é crescente a necessidade de desenvolvimento de novos programas, metodologias e ferramentas de processamento e correlação computacional.

A bioinformática também vem contribuindo para a P&D de novos compostos por meio da experimentação *in silico*, isto é, de simulação computacional. Esse tipo de abordagem normalmente utiliza informações genéticas em uma primeira análise computacional para, com base nos resultados, direcionar e selecionar as estratégias de *drug discovery* com maior foco, o que pode gerar economia financeira e de tempo de pesquisa.

No entanto, inúmeros bancos de dados biológicos ainda são construídos com enfoques limitados, para atender a necessidades de determinado grupo de pesquisa ou instituição. Sem comprometimento quanto à compatibilidade com outros sistemas, a aplicação se torna bastante restrita. Considerando-se que para responder a uma simples questão pode ser necessário o acesso a informações de vários bancos de dados, a falta de padronização e integração ainda é um dos grandes obstáculos para o avanço da bioinformática (CISN, 2015a).

Visando ao desenvolvimento de ferramentas para análise desse conjunto de dados, vem surgindo um número crescente de empresas que, ao atuar com base em *big data* e plataforma própria de dados, oferecem análises farmacogenômicas para médicos e para a indústria. Esse é um novo segmento de saúde que passa a existir por meio da abordagem de medicina personalizada.

Biomarcadores

O terceiro conhecimento-base para o avanço da medicina personalizada é o desenvolvimento de formas confiáveis de diagnóstico. A precisão e a acurácia do diagnóstico são fatores determinantes para a decisão correta sobre tratamentos e efeitos desejados (FDA, 2014). O diagnóstico pode

utilizar tecnologias de imagem, para definir características fisiológicas ou anatômicas dos pacientes, ou *in vitro*, por meio de biomarcadores, para identificar e/ou quantificar determinado metabólito nos fluidos corporais.

Os biomarcadores são indicadores objetivos mensuráveis de processos biológicos normais (ou patogênicos) ou de respostas farmacológicas a intervenções terapêuticas (STRIMBU; TAVEL, 2011). Quanto mais especificamente um biomarcador estiver relacionado ao processo de uma doença, mais precisas serão as informações resultantes, o que permite detectar e classificar processos patológicos ou monitorar o curso da terapia (DAVIS; SUTARIA, 2010; BAYER, 2015a).

Na prática clínica, os biomarcadores moleculares e genéticos vêm ganhando importância progressiva, para fins de diagnóstico ou acompanhamento. De uma forma geral, podem indicar a probabilidade de um indivíduo desenvolver determinada doença, monitorar sua evolução ou indicar seu prognóstico. O exemplo mais conhecido do uso dessa tecnologia foi a cirurgia realizada pela atriz Angelina Jolie para retirada preventiva da mama. A atriz tinha uma mutação no gene BRCA1 que indicava elevada probabilidade (87%) de desenvolver câncer de mama (ROCHE, 2015).

Na P&D, os biomarcadores vêm sendo utilizados de forma crescente por meio de testes associados ao desenvolvimento de produtos terapêuticos. Conhecidos como *companion diagnostics*, são testes diagnósticos *in vitro* desenvolvidos com o objetivo específico de fornecer a informação essencial para o uso seguro e efetivo de determinado medicamento.

Esses testes auxiliam os profissionais de saúde a determinar em que situação os benefícios de um produto terapêutico se sobrepõem ao potencial risco ou efeito adverso associado, podendo identificar pacientes com maior propensão tanto a se beneficiar com o tratamento quanto a apresentar efeitos adversos relacionados. Também podem ser utilizados para monitorar a resposta de um tratamento com o objetivo de ajustá-lo para a obtenção de resultado mais eficaz e/ou com o menor efeito adverso (FDA, 2014).

Desdobramentos para a indústria farmacêutica

Embora a medicina personalizada pareça se relacionar a um futuro distante, ela já é a realidade no mercado farmacêutico. Em 2014, as vendas de medicamentos com alguma abordagem de medicina personalizada

atingiram US\$ 95 bilhões, cerca de 10% do mercado farmacêutico global (DIACEUTICS GROUP, 2015; IMS HEALTH, 2014).

Somente nos Estados Unidos, até 2014, 113 medicamentos já haviam sido registrados com indicação de biomarcadores na bula, enquanto em 2006 eram apenas 13. Dentre os novos desenvolvimentos, destacam-se o vemurafinibe (Zelboraf® da Roche), indicado para o tratamento de melanoma em pacientes que apresentam mutação no gene BRAF, e o crisotinibe (Xalkori® da Pfizer), indicado para pacientes com câncer de pulmão com mutação no gene ALK (PMC, 2014).

O ano de 2014 representou um marco relevante dessa trajetória ascendente; o FDA concedeu 41 registros de novas entidades moleculares, o maior número de registros de sua história recente, e mais de um quinto deles (nove) apresentou indicação de biomarcador associado. Dessa forma, considerando o histórico recente em que se debatia a crise de produtividade na P&D farmacêutica, a medicina personalizada começa a despontar como uma das alternativas para a descoberta e o desenvolvimento de novos medicamentos (PMC, 2015).

Considerando a medicina personalizada uma tendência que vem assumindo importância e apresentando resultados, cabe então analisar seus impactos sobre o modelo de negócio da indústria farmacêutica, com destaque para três elementos principais: o processo e as competências necessárias para a P&D de novos medicamentos, a relação de valor com a indústria de diagnóstico – principalmente *in vitro* – e mudanças no modelo de negócio da indústria.

Racionalização da P&D farmacêutica

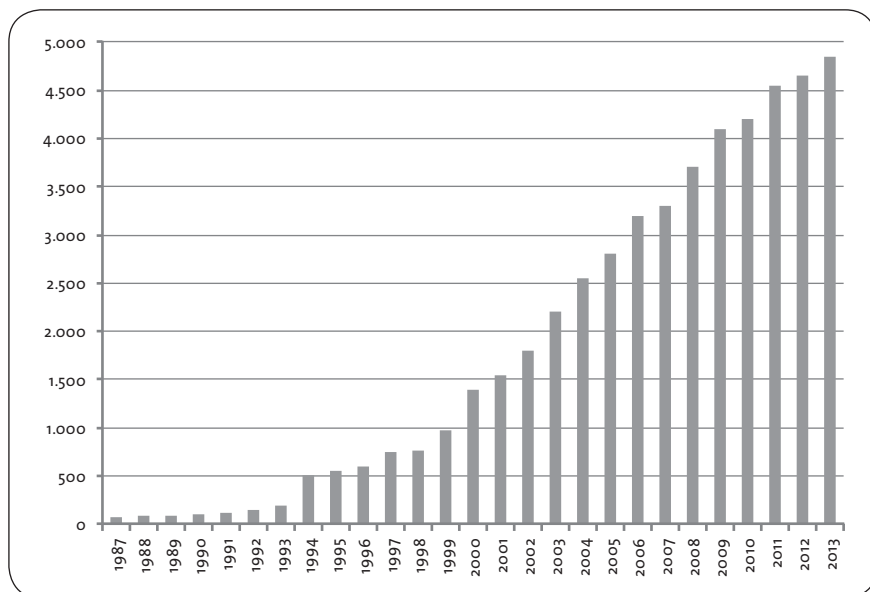
O conhecimento adquirido e as informações geradas com o advento das ciências ômicas trouxeram para a indústria farmacêutica a possibilidade de racionalizar o processo de P&D, seja pelo potencial de redução do tempo e custo de desenvolvimento de um medicamento, seja pelo aumento de sua taxa de sucesso (PELKONEN *et al.*, 2012).

Na fase inicial de pesquisa, principalmente na etapa de modelagem molecular, o planejamento de novos candidatos a fármacos é, cada vez mais, auxiliado por informações detalhadas sobre a estrutura, tanto da proteína-alvo quanto das moléculas bioativas. Por meio do conhecimento das bases bioquímicas e moleculares da doença, é possível eleger o melhor alvo terapêutico

e identificar novos arranjos moleculares capazes de representar inovações de sucesso terapêutico (BARREIRO; FRAGA, 2015).

Em 2013, o número de estruturas 3D de proteínas armazenadas em banco de dados, como o Protein Data Bank, havia alcançado cerca de noventa mil moléculas. Com isso, aumenta-se substancialmente o potencial de identificação de novos alvos com valor terapêutico. O próprio número de doenças cujas causas moleculares são conhecidas vem crescendo exponencialmente, com a execução e conclusão do Projeto Genoma Humano (Gráfico 3). Entretanto, o avanço do conhecimento sobre os mecanismos subjacentes às doenças ainda não foi acompanhado pelo crescimento de alternativas terapêuticas. Menos de 10% das doenças identificadas apresentam, ao menos, um medicamento correspondente, o que revela um grande potencial de crescimento (COLLINS, 2014).

Gráfico 3 | Número de doenças com causa molecular conhecida, 1987-2013



Fonte: Collins (2014).

A farmacogenômica pode contribuir de forma significativa durante as etapas de desenvolvimento, principalmente na fase de elaboração de protocolos e execução de testes clínicos. A relação entre padrão genético e

resposta clínica esperada pode levar, por exemplo, a uma redução no número de pacientes a serem selecionados, excluindo os que provavelmente não responderiam ao tratamento, o que contribuiria para ampliar sua eficácia. É possível também determinar correlações entre os padrões genéticos e metabólicos dos pacientes, informações úteis para determinar a dosagem e a segurança do medicamento em teste, o que permitiria acelerar as etapas seguintes (PMC, 2014).

Além disso, há evidências de que o chamado efeito placebo,⁵ atribuído até então puramente a fatores psicológicos, está correlacionado a mutações genéticas específicas. É conhecido, por exemplo, que a receptividade ao placebo é maior em pacientes que têm mutação nos genes que expressam a dopamina (recompensa) e a serotonina (humor). Caso as evidências sejam validadas, será possível alterar de forma significativa o desenho de protocolos clínicos tanto pela possibilidade de realizar triagem genética dos pacientes a serem incluídos no teste quanto pelo melhor entendimento das interações entre os mecanismos de atuação do placebo e do princípio ativo testado (HALL; LOSCALZO; KAPTCHUK, 2015).

Dessa forma, a farmacogenômica pode viabilizar a retomada de projetos de medicamentos interrompidos por inviabilidade técnica, quando os resultados não foram suficientemente satisfatórios (do ponto de vista da segurança ou eficácia), ou financeira, no caso de produtos cujos resultados não justificavam o investimento adicional (BAYER, 2015b). O desenho de ensaios clínicos com amostras menores e mais assertivas assume ainda mais relevância nas decisões de investimento da indústria (DIACEUTICS GROUP, 2015).

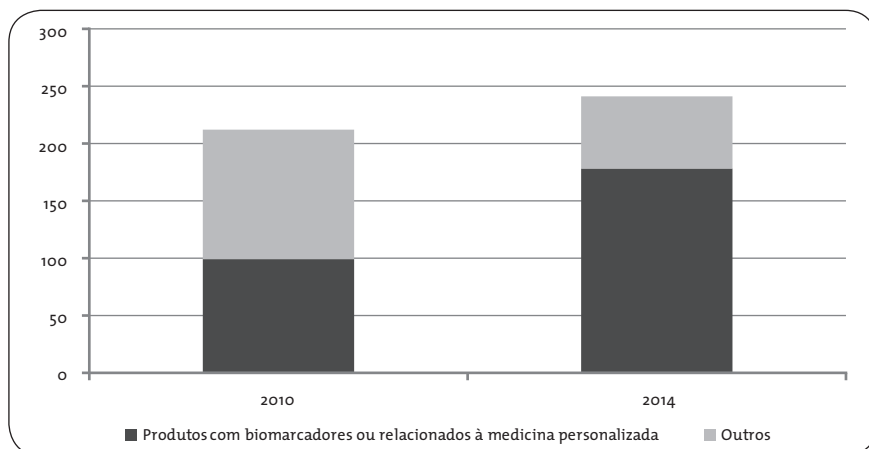
No entanto, para que todo o seu potencial seja plenamente utilizado, tornando a P&D de medicamentos mais racional, é necessário desenvolver competências distintas daquelas relacionadas às atividades tradicionais. Marcadores genéticos, biologia molecular e bioinformática, associados aos conhecimentos sobre biotecnologia e *rational drug design*, vêm se tornando a nova linguagem do desenvolvimento de medicamentos (DIACEUTICS GROUP, 2015).

⁵ De forma generalizada, entende-se como “efeito” ou “resposta placebo” a melhoria dos sintomas e/ou funções fisiológicas do organismo em resposta a fatores supostamente inespecíficos ou inertes (sugestão verbal ou visual, comprimidos inertes etc.), atribuído, comumente, ao simbolismo que o tratamento exerce na expectativa positiva do paciente (TEIXEIRA, 2009).

Interação entre terapia e diagnóstico

Considerando seus potenciais benefícios clínicos e de mercado, observa-se uma reorientação importante no *pipeline* de desenvolvimento da indústria em direção a produtos relacionados à medicina personalizada, com uso intensivo de biomarcadores (Gráfico 4). Considerando informações de 12 grandes empresas farmacêuticas,⁶ nos últimos cinco anos o portfólio de medicamentos associados a biomarcadores genéticos, em estudos clínicos fase III, foi ampliado significativamente, já representando 180 ensaios em andamento (PMC, 2015).

Gráfico 4 | Portfólio de produtos em ensaio clínico fase III das 12 maiores empresas farmacêuticas, segundo uso de biomarcadores, 2010 e 2014



Fonte: Diaceutics Group (2015).

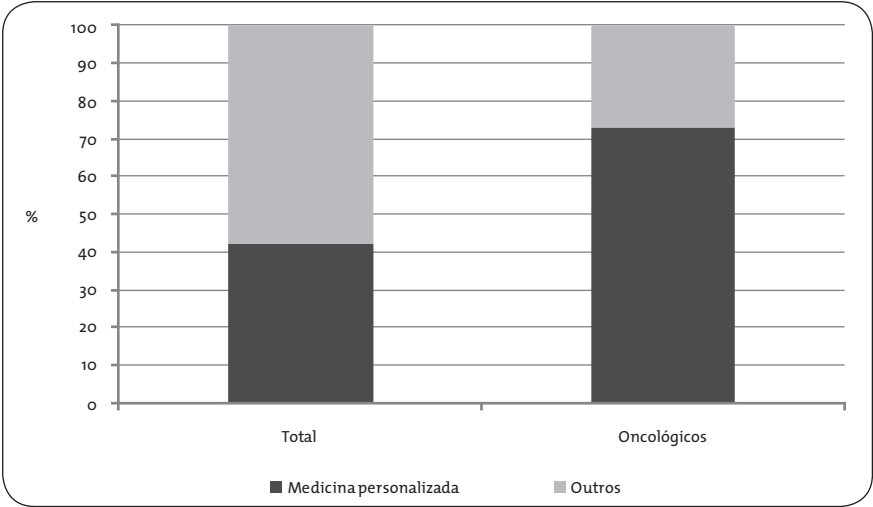
Essa nova abordagem é particularmente relevante para o desenvolvimento de novos medicamentos na oncologia, certamente a área que vem recebendo os maiores esforços da medicina personalizada. A baixa taxa de efetividade dos tratamentos tradicionais para os diferentes tipos de câncer, em conjunto com a complexidade genética da doença, justifica os esforços na aplicação de técnicas de precisão e terapias-alvo para o entendimento dos mecanismos da doença e no desenvolvimento de novos tratamentos.

⁶ Conforme Diaceutics Group (2015), foram consideradas as seguintes companhias: Amgen, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers-Squibb, GSK, Janssen, Lilly, Merck (Estados Unidos), Novartis, Pfizer, Roche e Sanofi.

A maioria dos tipos de câncer envolve a mutação de múltiplos genes. Uma das características da célula cancerígena é sua instabilidade genética, o que a ajuda a se multiplicar e se proliferar de forma danosa. A alta taxa de mutações tende a fazer com que as populações de células cancerígenas sejam muito heterogêneas, o que torna difícil o tratamento de toda a população de pacientes de câncer dentro do modelo de tratamento tamanho único (ALBERTS *et al.*, 2007).

Como resultado, na área oncológica, mais de 70% de todos os medicamentos em desenvolvimento já são conduzidos com base na abordagem da medicina personalizada para um subgrupo específico da população e com a utilização de biomarcadores (Gráfico 5).

Gráfico 5 | Portfólio de medicamentos em desenvolvimento, total e oncologia



Fonte: PMC (2015).

Segundo guia regulatório de FDA (2014), o medicamento e seu diagnóstico devem ser preferencialmente desenvolvidos em paralelo, com a *performance* e a significância clínica do diagnóstico determinadas pela utilização de dados do desenvolvimento clínico do medicamento. Adicionalmente, se o teste é considerado essencial para a garantia da segurança e eficácia da terapia, seu uso deve constar na bula do produto e um teste diagnóstico associado (*companion diagnostic*) deve ser disponibilizado para a classe médica.

De forma emblemática, a combinação entre medicamento e diagnóstico mais bem-sucedida até o momento foi a do trastuzumab (Herceptin® Roche/ HercepTest® Dako). O trastuzumab, indicado para o tratamento de pacientes com câncer de mama metastático que apresentam tumores com superexpressão do HER2, utilizou ao longo de todas as fases de seu desenvolvimento clínico um teste tradicional com biomarcador preditivo para a detecção imuno-histoquímica⁷ da mutação, com o objetivo de identificar pacientes elegíveis para tratamento. A partir da demonstração de que o uso seguro e efetivo do medicamento pressupunha o teste, a agência regulatória americana (FDA) passou a requerer que um *companion diagnostic* estivesse disponível para a classe médica (JØRGENSEN; WINTHER, 2010).

Assim, em paralelo à execução do estudo clínico fase III do trastuzumab, o HercepTest® foi desenvolvido pela empresa Dako por meio de estudo comparativo com o teste tradicional. Em 1998, o HercepTest® foi aprovado nos Estados Unidos simultaneamente ao trastuzumab, sendo indicado como seu *companion diagnostic*. O modelo de desenvolvimento paralelo medicamento-diagnóstico utilizado se tornou referência para esse tipo de combinação e, até hoje, o Herceptin® permanece entre os 15 medicamentos mais vendidos no mundo, com receita superior a US\$ 5 bilhões em 2014 (JØRGENSEN; WINTHER, 2010).

Cabe ressaltar, no entanto, que nem todos os potenciais candidatos a uma combinação medicamento-diagnóstico serão de fato lançados com um diagnóstico associado, em razão da imprevisibilidade das combinações no desenvolvimento e na prática clínica (FERRARA, 2007). Há casos também em que novos testes são desenvolvidos para medicamentos já registrados, buscando encontrar subgrupos de população cuja resposta do medicamento seja mais efetiva.

O exemplo mais conhecido da dificuldade de prever que medicamentos se beneficiarão de um biomarcador associado é o do cetuximab (Erbix® – Merck Serono). Lançado em conjunto com um teste para EGFR positivo, os dados demonstraram que o medicamento também poderia ter efeito em parte da população com marcador EGFR negativo,

⁷ A imuno-histoquímica (ou imunocitoquímica) é a utilização de anticorpos para identificar proteínas e moléculas em células e tecidos visualizados ao microscópio e tem aplicação prática na detecção de doenças infecciosas, diferenciação de células neoplásicas, pesquisa de biomarcadores em neoplasias, entre outros usos (PATHOLOGIKA, 2015).

mostrando que o teste seria pouco assertivo para restringir a população-alvo do medicamento (FERRARA, 2007).

Embora o uso do diagnóstico associado tenha potencial para melhorar a produtividade da P&D em função da racionalização do protocolo clínico, da redução do número de pacientes e do aumento da velocidade dos testes, muitas empresas vêm enfrentando um dilema quanto a seu uso. Se por um lado a produtividade da P&D tende a aumentar, por outro, o mercado potencial do produto fica reduzido ao grupo para o qual ele se mostra geneticamente mais eficaz. Outro ponto importante a se considerar é que a limitação de alternativas de medicamentos para tratamento de uma mesma condição particular pode levar a um dilema ético, no caso hipotético de um paciente cujo perfil genético exclua todas as opções de tratamentos disponíveis (DAVIS; MA; SUTARIA, 2010).

Uma pesquisa de opinião entre especialistas empreendida por Tufts CSDD (2015) corrobora essas observações – o principal obstáculo apontado para o pleno desenvolvimento da farmacogenômica ainda é de caráter científico, relacionando-se à correta identificação de biomarcadores e a sua validação clínica. Em algumas classes terapêuticas, o entendimento do mecanismo molecular continua sendo insuficiente para selecionar biomarcadores em estágios iniciais. Por esses motivos, apesar de seu potencial teórico de reduzir prazos e custos, o elevado desafio tecnológico pode, em alguns casos, contribuir para elevar os custos e atrasar o desenvolvimento de produtos (DAVIS; MA; SUTARIA, 2010; BAYER, 2015a).

Como forma de induzir o desenvolvimento da medicina personalizada e responder ao desafio tecnológico, o governo dos Estados Unidos lançou, em janeiro de 2015, a Precision Medicines Initiatives (PMI). Anunciada em discurso do presidente Barack Obama e coordenada pelo National Institute of Health (NIH), a PMI terá o foco inicial na área oncológica para, em médio prazo, expandir as pesquisas para outras doenças. O orçamento inicial é de US\$ 215 milhões.

O principal insumo para as pesquisas será a estruturação de um grande estudo clínico observacional – com participação estimada em pelo menos um milhão de voluntários norte-americanos – com o objetivo de avaliar o uso do novo paradigma em um conjunto maior de pessoas ao longo de períodos mais extensos. As informações biológicas, dados comportamentais

e demais resultados obtidos pelo estudo clínico poderão ser utilizados para o desenvolvimento de novas drogas e dispositivos médicos.

O avanço do PMI requer a concomitante evolução da estrutura regulatória. Para isso, o National Institute of Health (NIH) irá atuar em colaboração com outras instituições, como o Department of Health and Human Services, a fim de estabelecer regras de proteção das informações confidenciais dos participantes, e com o FDA, central no estabelecimento de regras, para induzir o lançamento de produtos inovadores.

O segundo principal desafio apontado por Tufts CSDD (2015) diz respeito à regulação. Considerando o maior impacto do diagnóstico na decisão clínica, a autoridade regulatória norte-americana ampliou as exigências sobre as empresas de diagnóstico. Outra preocupação da FDA é o uso do medicamento para indicações que não constam na bula (*off-label*). Para garantir a segurança da população, em alguns casos, a agência exigiu que pacientes negativos para o biomarcador escolhido fossem incluídos no ensaio clínico de fase III (FDA, 2014; DAVIS; MA; SUTARIA, 2010; BAYER, 2015a).

Apesar dos desafios científicos e regulatórios existentes, o sucesso na integração entre medicamento e diagnóstico depende, também, do relacionamento entre as empresas farmacêuticas e as empresas de diagnóstico, o que pode ter efeitos sobre a dinâmica da indústria (FERRARA, 2007).

Modelo de negócio e ciclo de produto

A medicina personalizada pode alterar de forma significativa o modelo de negócio da indústria farmacêutica. Tradicionalmente voltado à classe médica com produtos destinados a qualquer paciente com determinada doença, a segmentação das populações – que, de fato, respondem a cada medicamento – amplia a relevância do diagnóstico laboratorial e sua indústria, antes alocada em um segundo plano na dinâmica da prescrição. Assim, possivelmente estão mais bem posicionadas as empresas farmacêuticas que têm divisões de diagnóstico ou parcerias a longo prazo com empresas desse setor.

A integração entre medicamentos e diagnóstico é um dos principais fundamentos para que a Roche seja apontada, pela consultoria Diaceutics Group (2015), como a líder em medicina personalizada. A empresa dispõe de um portfólio considerável de terapias direcionadas (*targeted therapies*), que geram US\$ 20 bilhões em receitas anuais (40% do total da empresa) e

uma divisão de diagnóstico *in vitro* também líder de mercado (STATON, 2014; EVALUATE PHARMA, 2014).

Duas outras empresas aparecem em posição de destaque: a Janssen, pertencente ao grupo Johnson & Johnson; e a Novartis. A primeira é uma empresa amplamente diversificada na área da saúde e que atua na produção, desde material de consumo e dispositivos médicos até medicamentos de prescrição. Tem uma tradicional divisão de diagnóstico *in vitro*, com posição de destaque no mercado mundial. Já a Novartis, por não ter tradição na área de diagnóstico, adquiriu duas empresas para dar suporte a seu negócio de medicina personalizada, a Genoptix e a Vivacta (DIACEUTICS GROUP, 2015).

Além do maior valor do diagnóstico, uma das possíveis consequências da medicina personalizada para o modelo de negócios da indústria farmacêutica diz respeito ao ciclo de produto e à gestão de portfólios. Nesse contexto, a redução de custos e do tempo necessário para se lançar um medicamento pode encurtar o longo ciclo de produto característico da indústria farmacêutica, ampliando a relevância da chamada concorrência terapêutica.

No modelo de *blockbusters* de síntese química, a empresa se aproveita da exclusividade proporcionada pelo sistema de patentes para obter elevadas margens de comercialização. Com o fim do prazo das patentes, inicia-se o período de concorrência com os genéricos, que tendem a reduzir, significativamente, tanto o preço quanto a quantidade vendida pelo produto de referência. No caso dos produtos biotecnológicos, a concorrência no período pós-patente tende a ser menos acirrada, por conta da complexidade regulatória, dos custos de desenvolvimento dos biossimilares e das dificuldades quanto à possibilidade de substituição (intercambialidade) do produto de referência pela versão concorrente (ELLERY; HANSEN, 2012; GABI, 2014).

Com a ampliação do portfólio de medicamentos farmacogenômicos, o investimento e o tempo necessários para o lançamento de um novo medicamento devem ser reduzidos, com o potencial aumento do número de medicamentos no mercado. No mesmo sentido, também pode se tornar mais frequente a concorrência terapêutica para uma mesma indicação clínica, isto é, um novo medicamento substitui o anterior como padrão de tratamento ainda durante o período de exclusividade patentária. Caso essa tendência se confirme, em alguma medida, é possível que as oportunidades para o lançamento de medicamentos genéricos se reduzam (IMS HEALTH, 2015).

É pouco provável, no entanto, que esse novo modelo, baseado no paradigma da medicina personalizada, venha a substituir completamente o modelo de negócios e de P&D tradicionais da indústria farmacêutica. Sempre que possível, a indústria seguirá buscando o desenvolvimento de uma molécula que atenda ao maior número de pacientes, tendo em vista a expectativa de uma elevada rentabilidade. Em um modelo híbrido, os produtos de medicina personalizada devem se tornar cada vez mais comuns para alguns nichos e classes terapêuticas, enquanto, para outros, o modelo tradicional deve continuar prevalecendo.

Considerações finais

Como setor baseado em ciência, a visão a longo prazo da indústria farmacêutica depende da análise de dois temas correlacionados: o progresso científico e o conjunto de necessidades de saúde. A medicina personalizada parece ser o conceito que sintetiza o possível cenário futuro em que a indústria estará inserida dos dois pontos de vista.

Os avanços tecnológicos recentes nos campos da genômica e da bioinformática ampliaram significativamente o conjunto de dados disponíveis sobre as diferentes respostas do organismo humano à evolução das doenças e a possíveis tratamentos. O desafio atual é transformar esse conjunto ampliado de informações em benefícios clínicos para os pacientes, por meio de diagnósticos e tratamentos adequados às particularidades de grupos ou mesmo de indivíduos. De forma simplificada, é isso que caracteriza a medicina personalizada, cujos primeiros produtos já começam a chegar ao mercado.

Mais do que uma mudança quantitativa expressa no volume de dados disponíveis, esses avanços promovem uma mudança qualitativa profunda sobre a própria prática médica. Ainda que muitos desses avanços demandem ensaios comprobatórios, já é possível, em alguns casos, substituir protocolos clínicos baseados em tentativa-e-erro por testes genéticos de resposta a medicamentos, segmentar doenças e populações por afinidades genéticas e prever o prognóstico de doenças com maior precisão.

Pragmaticamente, o avanço científico acaba sendo direcionado a responder perguntas sem resposta, alinhando-se às necessidades de saúde não atendidas. Por isso, a oncologia e, em menor medida, a neurologia são os

alvos naturais das novas ferramentas, tendo em vista também sua crescente prevalência no perfil epidemiológico global.

Na P&D farmacêutica, o novo paradigma se revela como uma nova linguagem, demandando das empresas competências muito específicas. Antes dominadas por disciplinas como química medicinal, biotecnologia moderna e farmacologia, as empresas buscam incorporar competências e infraestrutura relacionadas à biologia molecular, à farmacogenômica e à bioinformática.

No paradigma da medicina personalizada, ganha relevância o desenvolvimento de diagnósticos com biomarcadores que possam balizar o uso dos novos medicamentos. Assim, a indústria de diagnóstico, que tradicionalmente configurava-se como um parceiro de menor relevância da farmacêutica, passa a reter parte do valor dos novos tratamentos. É por esse motivo que as empresas de diagnóstico independentes passaram ao centro das recentes aquisições e que as divisões de diagnóstico das farmacêuticas ganharam relevância dentro dos grandes conglomerados.

O impacto da medicina personalizada sobre o modelo de negócios da indústria farmacêutica ainda precisa de tempo para ser avaliado. Entretanto, é possível vislumbrar um aumento na concorrência terapêutica e uma redução das elevadas barreiras financeiras ao desenvolvimento de medicamentos, ao diminuir o número de pacientes e o escopo de ensaios clínicos.

A concretização do paradigma da medicina personalizada está sujeita a três principais desafios. O primeiro é o desafio científico de correlacionar, para as diversas condições clínicas, informações do genótipo às de fenótipo. Nessa direção, projetos de grandes ensaios clínicos longitudinais vêm sendo propostos para os próximos anos, principalmente nos Estados Unidos e na Inglaterra.

Outro desafio é que o maior impacto dos testes de diagnóstico nas decisões clínicas tem levado as agências reguladoras a ampliar a fiscalização sobre essa indústria e, como toda nova regulação, ainda requer um tempo de adequação tanto das empresas quanto do órgão regulador.

O terceiro desafio se refere à incorporação tecnológica e aos possíveis impactos de ampliação de custos de saúde a curto prazo. Nesse sentido, avaliações de custo-efetividade devem tornar-se um elemento mais frequente no complexo rol de estudos a serem realizados para o lançamento de determinado medicamento.

Este trabalho avaliou a extensão da medicina personalizada como tendência de P&D da indústria farmacêutica internacional. Como agenda futura de pesquisa, sugere-se a avaliação das possíveis oportunidades e desafios da medicina personalizada no Brasil, considerando os principais aspectos do ponto de vista do avanço científico e da indústria.

Do ponto de vista científico, a contribuição do Brasil ao Projeto Genoma Humano sugere haver no país uma base acadêmica que possa integrá-lo à rede global de pesquisas em farmacogenômica. Entretanto, considerando o longo período entre a conclusão do projeto e o momento atual, é necessário verificar se essa base científica permanece mobilizada e atuante.

Nesse contexto, ressalta-se a elevada miscigenação da população brasileira, que tem o potencial de inserir o Brasil como um local privilegiado para estudos que visem à integração genótipo-fenótipo. Essa parece ser a base mais importante das pesquisas em torno da medicina personalizada e poderia utilizar as diferentes redes de pesquisa clínica já existentes no país.

A agenda no campo da indústria farmacêutica brasileira, por sua vez, pode centrar-se em três aspectos complementares: em primeiro lugar, parece haver oportunidades renovadas na indústria de diagnóstico, que tradicionalmente apresenta menores barreiras à entrada de novos competidores. Essa pode ser uma oportunidade para alavancar as parcerias – ainda escassas – entre empresas farmacêuticas e grandes empresas de diagnóstico existentes no país.

Em segundo lugar, a redução do custo de desenvolvimento de medicamentos inovadores, em particular das etapas de ensaios clínicos, pode tornar alguns projetos factíveis ao investimento de empresas farmacêuticas nacionais. Para isso, as empresas terão de acelerar a internalização de competências relacionadas à medicina personalizada, integrando-as à rotina da P&D farmacêutica.

Por fim, o ingresso da indústria brasileira na pesquisa de novos alvos e moléculas dentro do paradigma de medicina personalizada pode ser ainda mais relevante à medida que os projetos de produção de medicamentos biossimilares entrem em operação. Para que sejam sustentáveis a longo prazo, é importante que a visão de futuro desses projetos considere a tendência internacional de P&D, em que a abordagem de medicina personalizada está no centro das estratégias.

Referências

ALBERTS, B. *et al. Molecular Biology of the Cell*. 5. ed. Nova York: Garland Science, 16 nov. 2007.

BARBA, M.; CZOSNEK, H.; HADIDI, A. Historical perspective, development and applications of next-generation sequencing in plant virology. *Viruses*, 6(1): 106-136, 6 jan. 2014. Publicação *on-line*. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3917434/>>. Acesso em: 4 ago. 2015.

BARREIRO, E. J.; FRAGA, C. A. M. *Química medicinal: as bases moleculares da ação dos fármacos*. 3. ed. Porto Alegre: Artmed, 2015.

BAYER – BAYER HEALTHCARE: PHARMACEUTICALS. *Pesquisa e desenvolvimento – tecnologias e tendências – biomarcadores*. 2015a. Disponível em: <<http://www.bayerpharma.com.br/pt/pesquisa-desenvolvimento/tecnologias-tendencias/biomarcadores/index.php>>. Acesso em: 22 jun. 2015.

_____. *Pesquisa e desenvolvimento – tecnologias e tendências – farmacogenética*. 2015b. Disponível em: <<http://www.bayerpharma.com.br/pt/pesquisa-desenvolvimento/tecnologias-tendencias/farmacogenetica/index.php>>. Acesso em: 22 jun. 2015.

BURRILL & CO. *Biotech 2011 Life Sciences 25 Years: looking back to see ahead*. Burril & Company LLC, 2011.

CISN – CANCER INFORMATION AND SUPPORT NETWORK. *Cancer Research – What We Know About Cancer – OMICS Revolution – Genomics*. 2015a. Disponível em: <http://cisncancer.org/research/what_we_know/omics/genomics.html>. Acesso em: 22 jun. 2015.

_____. *Cancer Research – What We Know About Cancer – OMICS Revolution – Proteomics*. 2015b. Disponível em: <http://cisncancer.org/research/what_we_know/omics/proteomics.html>. Acesso em: 22 jun. 2015.

_____. *Cancer Research – What We Know About Cancer – OMICS Revolution – Metabolomics*. 2015c. Disponível em: <http://cisncancer.org/research/what_we_know/omics/metabolomics.html>. Acesso em: 22 jun. 2015.

COLLINS, F. S. Global Leaders in Genomic Medicine. *Genomic Medicine and NIH*, 8 jan. 2014. Disponível em: <https://www.genome.gov/Multimedia/Slides/GM6/02_Francis_Collins_NIH.pdf>.

Acesso em: 3 jul. 2015.

COSTA, M. R. J. Farmacogenética e farmacogenômica. *Portal Educação*, 30 set. 2010. Publicação *on-line*. Disponível em:

<<http://www.portaleducacao.com.br/farmacia/artigos/9849/farmacogenetica-e-farmacogenomica>>. Acesso em: 22 jun. 2015.

DAVIS, J.; MA, P.; SUTARIA, S. The microeconomics of personalized medicine. McKinsey & Company, *Insights & Publications*, fev. 2010.

Disponível em: <http://www.mckinsey.com/insights/health_systems_and_services/the_microeconomics_of_personalized_medicine>.

Acesso em: 23 jun. 2015.

DIACEUTICS GROUP. Pharma Readiness For Personalized Medicine: 2010-2015 Trends Report. *PM Readiness 2015 Report*, 2015. Disponível em:

<<http://www.diaceutics.com/pm-readiness-2015-report>>.

Acesso em: 2 jul. 2015.

ELLERY, T.; HANSEN, N. Challenges Facing the Branded Drug Industry. In: *Pharmaceutical Lifecycle Management: Making the Most of Each and Every Brand* (Cap. 1), First Edition. John Wiley & Sons, Inc., 2012. Disponível em: <http://media.johnwiley.com.au/product_data/excerpt/34/04704875/0470487534-47.pdf>. Acesso em: 25 jun. 2015.

EVALUATE PHARMA. *World Preview 2014, Outlook to 2020*, jun. 2014. Publicação *on-line*. Disponível em: <<http://info.evaluategroup.com/rs/evaluatepharmaltld/images/EP240614.pdf>>. Acesso em: 2 jul. 2015.

FASSLER, J.; COOPER, P. Blast Glossary. *National Center for Biotechnology Information* (NCBI), 14 jul. 2011. Disponível em:

<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK62051/>>.

Acesso em: 25 jun. 2015.

FDA – FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. Paving the Way for Personalized Medicine: FDA's Role in a New Era of Medical Product Development. *Department of Health and Human Services*, EUA, out. 2013. Disponível em: <<http://www.fda.gov/downloads/ScienceResearch/SpecialTopics/PersonalizedMedicine/UCM372421.pdf>>.

Acesso em: 1º jul. 2015.

_____. In Vitro Companion Diagnostic Devices. *Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff*, Estados Unidos, 6 ago. 2014. Publicação *on-line*. Disponível em: <<http://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/UCM262327.pdf>>. Acesso em: 23 jun. 2015.

FERRARA, J. Personalized Medicine: Challenging Pharmaceutical and Diagnostic Company Business Models. *McGill Journal of Medicine*, v. 10, p. 59-61, jan. 2007. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2323543/>>. Acesso em: 1º jul. 2015.

GABI – GENERICS AND BIOSIMILARS INICIATIVE. *Biosimilars use in Europe varies widely*. 14 nov. 2014. Disponível em: <http://gabionline.net/Reports/Biosimilars-use-in-Europe-varies-widely?utm_source=GONL&utm_campaign=9d2522b846-GONL+V14K14a&utm_medium=email&utm_term=0_513f0e1355-9d2522b846-268677673>. Acesso em: 25 jun. 2015.

GOMES, R. *et al.* O novo cenário de concorrência na indústria farmacêutica brasileira. *BNDES Setorial*, Rio de Janeiro, n. 39, p. 97-134, 2014.

GOODWIN, P. J.; STAMBOLIC, V. Impact of the Obesity Epidemic on Cancer. *Annual Review of Medicine*, v. 66, p. 281-296, nov. 2014.

HALL, K. T.; LOSCALZO, J.; KAPTCHUK, T. J. Genetics and the placebo effect: the placebome. *Trends in Molecular Medicine*, v. 21, p. 285-294, maio 2015. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S147149141500043X>>. Acesso em: 23 jun. 2015.

HOOD, L. Lee Hood outlines his vision of personalized medicine for the next 10 years. *Nature Biotechnology*, v. 29, n. 3, mar. 2011. Disponível em: <http://www.readcube.com/articles/10.1038/nbt.1809?utm_campaign=readcube_access&utm_source=nature.com&utm_medium=purchase_option&utm_content=thumb_version&show_checkout=1&tracking_action=preview_click>. Acesso em: 2 jul. 2015.

IMS HEALTH. Top 20 Global Products 2014. *IMS Health MIDAS*, dez. 2014. Disponível em: <http://www.imshealth.com/deployedfiles/imshealth/Global/Content/Corporate/Press%20Room/Top_line_data/2014/Top_20_Global_Products_2014.pdf>. Acesso em: 2 jul. 2015.

_____. Global Pharmaceutical Market Dynamics and Perspectives. *IMS Health World Review Conference*, México, 27 maio 2015.

JØRGENSEN, J. T.; WINTHER, H. The Development of the Hercep Test – From Bench to Bedside. In: _____. *Molecular Diagnostics: The Key Driver of Personalized Cancer Medicine*. 1. ed. Cingapura: Pan Stanford Publishing Pte. Ltd., 2010, p. 43-60.

KAYE, J. *et al.* From patients to partners: Participant-centric initiatives in biomedical research. *Nature Reviews Genetics*, 13, p. 371-376, maio 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3806497/>>. Acesso em: 1º jul. 2015.

KOUSKOUMVEKAKI, I. *et al.* The interface between systems biology and medical informatics. *INBIOMEDvision*, Promoting and Monitoring Biomedical Informatics in Europe, jan. 2013. Disponível em: <<http://www.inbiomedvision.eu/PDF/Interfaz.pdf>>. Acesso: 1º jul. 2015.

KUHN, S. Thomas. *A estrutura das revoluções científicas*. São Paulo: Perspectiva, 2010.

LEARN GENETICS – GENETIC SCIENCE LEARNING CENTER. *Epigenetics and Inheritance*. *Epigenetics – Epigenetics and Inheritance*, 2015. Disponível em: <<http://learn.genetics.utah.edu/content/epigenetics/inheritance/>>. Acesso em: 22 jun. 2015.

MITIDIERI, T. L. *et al.* Há espaços competitivos para a indústria farmoquímica brasileira? Reflexões e propostas para políticas públicas. *BNDES Setorial*, Rio de Janeiro, n. 41, p. 43-78, 2015.

NATIONAL INFORMATION BOARD; DEPARTMENT OF HEALTH. Personalised Health and Care 2020 Using Data and Technology to Transform Outcomes for Patients and Citizens: A Framework for Action. *GOV.UK*, nov. 2014. Disponível em: <https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/384650/NIB_Report.pdf>. Acesso em: 1º jul. 2015.

NIH – NATIONAL HUMAN GENOME RESEARCH INSTITUTE. DNA Sequencing Costs: Data from the NHGRI Genome Sequencing Program (GSP). *Research Fundingright – Funding Divisions – Division of Genome Sciences – NHGRI Genome Sequencing Program (GSP) –*

Large-Scale Genome Sequencing and Analysis Centers (LSAC) – DNA Sequencing Costs, 15 jun. 2015. Disponível em:

<<http://www.genome.gov/sequencingcosts/>>. Acesso em: 1º jul. 2015.

OUTEIRO, T. F. Biologia de sistemas: uma área em expansão. *Ciência Hoje*, jan. 2006. Publicação *on-line*. Disponível em: <<http://www.cienciahoje.pt/index.php?oid=2159&op=all>>. Acesso em: 22 jun. 2015.

PATHOLOGYKA. *ImunoHistoquímica*. 2015. Disponível em: <<http://www.pathologika.com/imunohistoquimica/>>. Acesso em: 2 jul. 2015.

PELKONEN, O. *et al.* Omics and its potential impact on R&D and regulation of complex herbal products. *Journal of Ethnopharmacology*, 3. ed., Elsevier, v. 140, p. 587-593, abr. 2012. Disponível em: <http://ac.els-cdn.com/S0378874112000487/1-s2.0-S0378874112000487-main.pdf?_tid=60df5652-2024-11e5-8310-00000aab0f02&acdnat=1435777812_ce2d4c6aa070dcd5210fde7da2922f00>. Acesso em: 1º jul. 2015.

PIMENTEL, V. P. *et al.* Inserção internacional das empresas farmacêuticas: motivações, experiências e propostas para o BNDES. *BNDES Setorial*, Rio de Janeiro, n. 40, p. 5-42, 2014.

_____. Biodiversidade brasileira como fonte da inovação farmacêutica: uma nova esperança? *Revista do BNDES*, Rio de Janeiro, n. 43, p. 41-89, 2015.

PIRES, C. V. *et al.* Da genômica à biologia de sistemas: panorama atual e perspectivas. In: SEMINÁRIO EM GENÉTICA E MELHORAMENTO. Universidade Federal de Viçosa, Minas Gerais, set. 2008. Disponível em: <<http://www.ufv.br/dbg/resumos2008b/Resumo%20Fernanda.htm>>. Acesso em: 22 jun. 2015.

PMC – PERSONALIZED MEDICINE COALITION. The Case for Personalized Medicine. *PMC Publications*, 4. ed., 2014. Disponível em: <http://www.personalizedmedicinecoalition.org/Userfiles/PMC-Corporate/file/pmc_case_for_personalized_medicine.pdf>. Acesso: 1º jul. 2015.

_____. Personalized Medicine by the Numbers. *PMC Publications*, Washington, 2015. Disponível em: <http://www.personalizedmedicinecoalition.org/Userfiles/PMC-Corporate/file/pmc_personalized_medicine_by_the_numbers.pdf>. Acesso: 1º jul. 2015.

REIS, C.; LANDIM, A. B.; PIERONI, J. P. Lições da experiência internacional e propostas para incorporação da rota biotecnológica na indústria farmacêutica brasileira. *BNDES Setorial*, Rio de Janeiro, n. 34, p. 5-44, 2011.

ROCHE. *Pesquisa e Desenvolvimento – Inovação e Tecnologia*. 2015. Disponível em: <<http://www.roche.com.br/home/pesquisa-e-desenvolvimento/inovacao-e-tecnologia.html>>. Acesso em: 23 jun. 2015.

SALVATO, F. Epigenética. In: SEMINÁRIO EM GENÉTICA E MELHORAMENTO, Programa de Pós-graduação em Genética e Melhoramento de Plantas, Piracicaba/SP, 2008. Disponível em: <<http://www.genetica.esalq.usp.br/pub/seminar/FSalvato-200702-Resumo.pdf>>. Acesso em: 22 jun. 2015.

SÓ BIOLOGIA. *Seres Vivos – genomas*. 2015. Disponível em: <<http://www.sobiologia.com.br/conteudos/Seresvivos/Ciencias/biogenoma.php>>. Acesso em: 22 jun. 2015.

STATON, T. Who are the stars of personalized medicine? Roche, Novartis and J&J. *Fierce PharmaMarketing*, 26 nov. 2014. Publicação on-line. Disponível em: <<http://www.fiercepharmamarketing.com/story/who-are-stars-personalized-medicine-roche-novartis-and-jj/2014-11-26>>. Acesso em: 2 jul. 2015.

STRIMBU, K.; TAVEL, J. A. What are Biomarkers? *PubMed Central (PMC)*, nov. 2011. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3078627/pdf/nihms259967.pdf>>. Acesso em: 22 jun. 2015.

SWAN, M. Health 2050: The Realization of Personalized Medicine through Crowdsourcing, the Quantified Self, and the Participatory Biocitizen. *Journal of Personalized Medicine*, Palo Alto/CA/EUA, n. 2, p. 93-118, 12 set. 2012. Disponível em: <<http://www.mdpi.com/2075-4426/2/3/93/htm>>. Acesso em: 1º jul. 2015.

TEIXEIRA, M. Z. Bases psiconeurofisiológicas do fenômeno placebo-nocebo: evidências científicas que valorizam a humanização da relação médico-paciente. *Revista da Associação Médica Brasileira*, v. 55, n. 1, São Paulo, 2009. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0104-42302009000100008&script=sci_arttext>. Acesso em: 23 jun. 2015.

TUFTS CSDD – TUFTS CENTER FOR THE STUDY OF DRUG DEVELOPMENT. Personalized medicine gains traction but still faces multiple challenges. *Impact Report*, v. 18, n. 3, maio-jun. 2015. Disponível em: <https://www.genomeweb.com/sites/default/files/public/downloads/news/tufts_pm_2015_impact_report.pdf>. Acesso em: 2 jul. 2015.